

特許願  
(3) 昭和46年4月15日

特許庁長官 佐々木 学 殿

1. 発明の名称

新規なインドリルプロピオン酸誘導体及びその合成中間体の製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 3

3. 発明者

住所 大阪府豊中市本町9丁目143番地  
氏名 萩 篠 茂久雄 (ほか)

4. 特許出願人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地  
名称 (209) 住友化学工業株式会社  
代表者 長谷川 周重

5. 代理人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地  
住友化学工業株式会社内  
氏名 弁理士 (5819) 潤 浦 雪 男 (ほか)

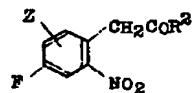
明細書

1. 発明の名称

新規なインドリルプロピオン酸誘導体及びその合成中間体の製法

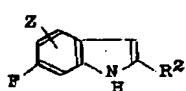
2. 特許請求の範囲

1. 一般式



[式中、Zは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基あるいはポリハロゲノ低級アルキル基を、R^2は直鎖状の低級アルキル基をあらわす]

であらわされる化合物と還元剤とを反応させることを特徴とする一般式



[式中Z及びR^2は前述のとおりである]  
であらわされるインドール誘導体の製法

② 特願昭46-24373 ⑪ 特開昭47-38963

④ 公開昭47(1972)12.6 (全5頁)

審査請求 有

⑯ 日本国特許庁

⑬ 公開特許公報

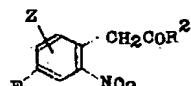
府内整理番号

5804 46  
6224 44

⑤ 日本分類

16 E332  
30 B4

2. 一般式



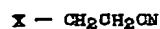
[式中Zは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基あるいはポリハロゲノ低級アルキル基を、R^2は直鎖状の低級アルキル基をあらわす]

であらわされる化合物と還元剤とを反応させて一般式



[式中Z及びR^2は前述のとおりである]

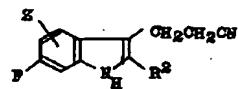
であらわされるインドール誘導体を得、次いでこれと、アルキルマグネシウムハライド及び一般式



[式中Xはハロゲン原子をあらわす]

であらわされる化合物とを反応させることを特

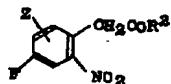
数とする一般式



[式中 Z 及び R<sup>2</sup>は前述のとおりである]

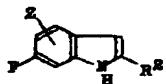
であらわされるヨーインドリルプロピオニトリル誘導体の製法

3. 一般式



[式中 Z は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、あるいはボリハロゲノ低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は直鎖状の低級アルキル基をあらわす]

であらわされる化合物と還元剤とを反応させて一般式

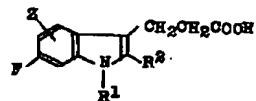


(3)

R - X

[式中 R は低級アルキル基あるいはアリール基を、X はハロゲン原子をあらわす]

であらわされる化合物と反応させることを特徴とする一般式

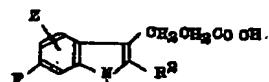


[式中 R<sup>1</sup> は水素原子、低級アルキル基、あるいはアリール基をあらわし X 及び R<sup>2</sup> は前述のとおりである]

であらわされるインドリルプロピオン酸誘導体の製法

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なインドリルプロピオン酸誘導体及びその合成中間体の製造法に関するものである。さらに詳しく述べるならば本発明は一般式〔I〕



(5)

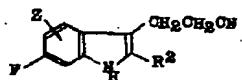
〔式中 Z 及び R<sup>2</sup> は前述のとおりである〕

であらわされるインドール誘導体を得、次にこれとアルキルマグネシウムハライド及び一般式

X - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ON

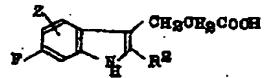
[式中 X はハロゲン原子をあらわす]

であらわされる化合物とを反応させて一般式



〔式中 Z 及び R<sup>2</sup> は前述のとおりである〕

であらわされるヨーインドリルプロピオニトリル誘導体を得、次いでこれを加水分解して一般式



〔式中 Z 及び R<sup>2</sup> は前述のとおりである〕

を得必要に応じて更に一般式

(4)

〔式中 Z は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、あるいはボリハロゲノ低級アルキル基を、R<sup>1</sup> は水素原子、低級アルキル基、あるいはアリール基を、R<sup>2</sup> は直鎖状の低級アルキル基をあらわす〕

であらわされる 6-ブロムオル-3-インドリル-1-プロピオン酸誘導体及びその合成中間体の製造法に関するものである。

前記一般式〔I〕に於て、ハロゲン原子としては弗素原子、塩素原子、臭素原子、ヨード原子を含み、低級アルキル基としてはたとえばメチル基、エチル基、ヨーブロビル基、インプロビル基、ヨーブチル基、第 3 プチル基等が、低級アルコキシル基としてはたとえばメトキシ、エトキシ、ヨーブロボキシ基、イソブロボキシ基などが、ボリハロゲノ低級アルキル基としてはたとえばトリフルオルメチル基などが、アリール基としてはたとえばフェニル、トリルなどがあげられる。

これら一般式〔I〕であらわされるインドリ

(6)

ルプロピオン酸誘導体は單に文献未記載の新規化合物であるばかりではなく、優れた中枢神経抑制作用を有するインドール誘導体あるいはメージャー・トランキライザーとして有用なブチロフェノン系薬物などの合成中間体としてきわめて重要な化合物であり、またそれ自身優れた抗炎症作用、中枢神経作用などを有するものである。本発明はかかる重要な化合物を工業的に有利に製造する方法を提供することを目的としたものである。

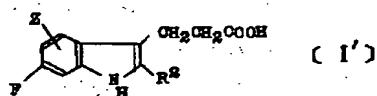
本発明方法によれば前記一般式〔I〕のインドリルプロピオン酸誘導体は次の合成経路によって製造することができる。すなわち一般式〔II〕



(式中Z及びR<sup>2</sup>は前述のとおりである)  
であらわされるアルキルベンジルケトン誘導体と還元剤とを反応させて一般式〔III〕

(7)

ル誘導体を得、これを加水分解して製造される一般式〔IV〕



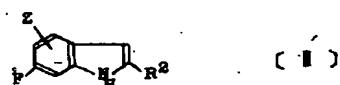
(式中Z及びR<sup>2</sup>は前述のとおりである)  
であらわされるインドリルプロピオン酸誘導体を必要に応じて一般式〔V〕

R-X (V)

(式中Rは低級アルキル基あるいはアリール基をあらわす)

であらわされる化合物と種々の総合剤の存在下に反応させることによって前記一般式〔I〕であらわされるインドリルプロピオン酸誘導体が製造される。

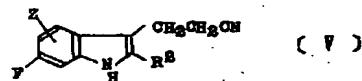
なお本発明は、前記一般式〔I〕に於てR<sup>2</sup>が水素原子以外の基であるインドリルプロピオン酸誘導体を合成するに際して前記一般式〔V〕あるいは〔VI〕の化合物を種々の総合剤の存在



(式中Z及びR<sup>2</sup>は前述のとおりである)  
であらわされるインドール誘導体を製造し、次いでこれを種々のアルキルマダネシウム・ハライド〔アルキル・グリニヤール試薬〕と反応させて生成するインドール誘導体のグリニヤール試薬に一般式〔V〕



(式中Xはハロゲン原子をあらわす)  
であらわされるヨーハロゲンプロピオニトリルを反応させて一般式〔VI〕



(式中Z及びR<sup>2</sup>は前述のとおりである)  
であらわされるヨーアンドリルプロピオニトリル

(8)

下に一般式〔VI〕であらわされる化合物と反応させたのち上述のグリニヤール反応及び加水分解反応経路を適用して製造する方法をも含むものである。

前述した本発明方法の還元反応に用いられる還元剤としては本質的にニトロ基を還元し得る還元剤であれば適用できるがたとえば酸性条件下に於るスズ、鉄、亜鉛あるいはそれらの無機化合物などの還元剤、あるいは種々の触媒（たとえばパラジウム、ラミニッケル、白金などがあげられる）存在下に於ける接触還元などが用いられる。還元反応は一般に還元剤の種類にもよるが種々の溶媒を用いて直極ないし複数の沸点までの温度範囲で行なわれ、目的物は触媒を除去した後に水から結晶化せらるか、水蒸気蒸留を行なうなどの操作により高収率で得られる。

次の工程のグリニヤール反応は一般的グリニヤール反応条件に於て行ない得る。概略を述べるならばアルキルマダネシウム・ハライド（た

とえばエチルマグネシウム・ブロマイド、エチルマグネシウム・ヨードなどが好適である)に不活性溶媒(たとえばエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ベンゼン、トルエンなどがあげられる)中、一般式(I)のインドール誘導体を加え数時間加熱反応させて得られるインドールグリニヤール試薬に好適には0°C~20°Cに冷却下前記一般式(V)のβ-ヘロゲノニトリルを加え必要なら加温して反応させる。生成物は加水分解後抽出などの手段で単離し、さらに精製するかもしくは未精製のままで次の反応に用いることができる。

第3工程の加水分解は通常の酸あるいは塩基の存在下に容易かつ一般に高収率で行なうことができる。

前記一般式(I')のインドリルプロピオン酸、あるいは場合によっては一般式(I)あるいは(V)の化合物は、縮合剤の存在下で一般式(V)であらわされる化合物と反応させることによってインドール核の1位の窒素原子にアルキ

ル化あるいはアリール化することができる。前述した縮合剤としては、種々用いられるが、たとえばアルカリ金属及びそのアルコラート類、アルカリ金属アミド、水素化ナトリウム、シアノ化鉄/銅などが用いられる。反応は通常適当な溶媒(たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、エーテル、ジオキサン、アルコール類、ジメチルホルムアミドなどがあげられる)の中で0°C~140°Cの温度範囲で行なわれる。

本発明方法によってたとえば次にあげるインドリルプロピオン誘導体及びその合成中間体を容易に製造することができる。

6-フルオル-2-メチル-3-インドリル  
プロピオン酸

6-フルオル-2-エチル-3-インドリル  
プロピオン酸

5, 6-ジフルオル-2-メチル-3-インドリル  
プロピオン酸

1, 2-ジメチル-6-フルオル-3-インドリル  
プロピオン酸

(11)

(12)

6-フルオル-1-エチル-3-インドリル  
プロピオン酸

6-フルオル-5-メトキシ-2-メチル-  
3-インドリルプロピオン酸

6-フルオル-2-メチル-4-トリフルオ  
ルメチル-3-インドリルプロピオン酸

6-フルオル-5-クロル-2-メチル-3-  
インドリルプロピオン酸

6-フルオル-1-フェニル-3-インドリ  
ルプロピオン酸

6-フルオル-2, 5-ジメチル-3-イン  
ドリルプロピオン酸

次に実施例をあげて、本発明法をさらに詳しく述べるがこれはその一部であって、本発明は何らこれらのみに限定されないとどはいうまでもない。

#### 実施例1

4-フルオル-2-ニトロフェニルアセト  
ン78.9gを80g(4/5)酢酸に溶解し70  
°Cに加温して拌搗する。加熱を停止し、亜鉛末

140gを約40分を要し少しずつ加えて還元する。この間恒度が70~80°Cに維持されるよう亜鉛の投入速度で調節する亜鉛末投入完了後、反応物は更に80°C~85°Cで1時間加熱し、直時に過し、過物は少量のエタノール及びエーテルで洗浄した。洗液に氷水約1kgを加え析出する沈澱を濾取し、充分に氷約5kg<sup>9</sup>アンモニア水及び水で順次洗浄後乾燥するととにより、6-フルオル-2-メチルインドールの粗結晶が得られた。收率91%。必要ならこれを水蒸気蒸留に付して精製すると無色結晶として得られる。

融点98.0~99.0°C

#### 実施例2

金属マグネシウム9.8g及び汎化エチル62.7  
gから常法によって調整した汎化エチルマグ  
ネシウムのエーテル(100ml)溶液に6-  
フルオル-2-メチルインドール40gのエ  
ーテル(130ml)<sup>10</sup>溶液を2~5°Cにて滴下  
した。得られる反応液を加温し、エタンガス

(13)

-412-

(14)

の発生がやむ迄還流させた後更に冷却して、温度を5℃に保ちながら8-クロロプロピオニトリル(9.8%)24.5gのエーテル(50ml)溶液を滴下した。滴下後反応液は徐々に室温に戻し徐温して最後は3.5時間還流させた。得られる反応物は氷冷下水を飽和したエーテル50ml、冷水50ml及び2-β-酢酸4.0mlを順次滴下して分解し、エーテル層を分取した。エーテル層を水洗、芒硝乾燥後減圧留去すると8-(6-フルオル-2-メチル-3-インドリル)-ブロピオニトリルの粗生成物が粘稠油状物として得られた。

IR  $\nu$   $cm^{-1}$

#### 実施例3

上記実施例2で得た8-(6-フルオル-2-メチル-3-インドリル)-ブロピオニトリル5.4gに20%苛性カリ水溶液500mlを加え7.5時間緩やかに加熱還流した。冷後反応液を沪過し(柱、沪取される粉末は、6-フルオル-2-メチルインドールで、これ

(15)

(16克)

#### 6. 添付書類の目録

- |             |        |
|-------------|--------|
| (1) 明細書     | 1通 16頁 |
| (2) 委任状     | 1通     |
| (3) 出願審査請求書 | 1通     |

前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発明者

住所 大阪府豊中市香椎東町2丁目10番4-431号  
氏名 笠原 審  
住所 大阪府茨木市茨木丘4丁目7番17号  
氏名 笠原 審  
住所 兵庫県宝塚市光市2丁目1407  
氏名 笠原 審  
住所 兵庫県西宮市川東町10番44号  
氏名 笠原 審

特開昭47-38963 (5)  
はこのまま再度使用できる。回収率約45%  
沪液を冷却下濃塩酸酸性にし、エーテルにて  
目的物を抽出した。エーテル層を水洗、乾燥  
し、減圧濃縮し、残渣をベンゼンから結晶化  
させ沪取すると6-フルオル-2-メチル-  
3-インドールブロピオニトリルの結晶が得られ  
た。収率は6-フルオル-2-メチルインドール  
から45%であった。

さらにベンゼンから再結晶することにより  
融点132.0~134.0°Cを示した。元素分析値  
計算値( $C_{12}H_{12}FNO_2$ として)炭素65.15%、  
水素5.47%、窒素6.33%；測定値炭素  
65.12%、水素5.43%、窒素6.28%